FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Chantal LE CLERC née VIVIER
le 22 Avril 1948 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE . . . . . .

LES PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS
A PROPOS D'UN CAS DE DEFICIT EN 17 CETO REDUCTASE TESTICULAIRE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Chantal LE CLERC née VIVIER
le 22 Avril 1948 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS
A PROPOS D'UN CAS DE DEFICIT EN
17 CETO REDUCTASE TESTICULAIRE

Président : M. GILBERT-DREYFUS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

qui a bien voulu présider cette thèse.

Qu'il accepte toute ma reconnaissance pour nous avoir rappelé qu'il existait non seulement une science, mais aussi un acte médical ; non seulement une maladie, mais aussi un malade.

A Monsieur le Professeur Agrégé Gilbert SCHAISON

qui m'a fait connaître l'endocrinologie et m'a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il reçoive mes plus vifs remerciements pour l'aide qu'il a bien voulu m'apporter

A mes Maîtres en endocrinologie

- Monsieur GILBERT-DREYFUS
- Monsieur G. SCHAISON
- Monsieur P. MAUVAIS-JARVIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548117_0041

A tous mes patrons de stage hospitalier

- Madame DELAHAYE-PLOUVIER, in mémoriam
- Monsieur LAFOURCADE
- Monsieur EDELMANN
- Monsieur GILBERT-DREYFUS
- Monsieur METZGER
- Monsieur GUERIN
- Monsieur LOEPER

A mon mari

A mon fils Nicolas

PLAN

- INTRODUCTION

- EMBRYOLOGIE

I. STADE INDIFFERENCIE

1. Gonades
2. Voies génitales
3. Organes génitaux externes

II. DIFFERENCIATION MALE

1. Gonades
2. Voies génitales
3. Organes génitaux externes

III. DIFFERENCIATION FEMELLE

1. Gonades
2. Voies génitales
3. Organes génitaux externes

- MECANISME DE LA DIFFERENCIATION

I. LES GONADES

1. Le rôle des chromosomes
2. Le rôle des différents constituants de la gonade
3. Biochimie

II. LES ORGANES GENITAUX

1. Les organes génitaux internes
2. Les organes génitaux externes

- DEVELOPPEMENT ET FONCTION DU TESTICULE

I. LE TESTICULE PREPUBERE

1. Histologie
2. Biologie
3. Régulation

II. LE TESTICULE PUBERE

1. Histologie
2. Biologie
3. Régulation

- METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

  I. SYNTHESE
  II. ORIGINE
  III. TRANSPORT
  IV. MODE D'ACTION
  V. DEGRADATION
  VI. DIFFERENTS PARAMETRES

- PSEUDO-HERMAPHRODISMES MASCULINS

  I. DEFINITION
  II. ANATOMIE
  III. CLASSIFICATION
    1. Insuffisance sécrétoire
    2. Déficit enzymatique
    3. Défaut de réceptivité
    4. Pseudo-hermaphrodisme malformatif.

- OBSERVATION

  I. RAPPORT
  II. DISCUSSION
  III. REGULATION

- THERAPEUTIQUE

  I. CHOIX DU SEXE DEFINITIF
  II. TRAITEMENT CHIRUGICAL
  III. TRAITEMENT MEDICAL

- CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Si les pseudohermaphrodismes sont de connaissance ancienne, les déficits des 17 cétoréductase testiculaire sont une acquisition récente et les cas étudiés peu nombreux. Celui-ci vient s'ajouter à ceux décrits par SAEZ et BERTRAND en 1971 et 1973, par TOURNIAIRE et par GOEBELSMANN en 1973. Il permet de revoir les problèmes posés par les pseudohermaphrodismes masculins, en particulier celui de leur classification et de confirmer l'authenticité et l'individualité de ce diagnostic.

Si l'on considérère la physiologie de la différenciation sexuelle et le rôle des différents éléments en présence, on se rend compte que donner une définition génétique du pseudohermaphrodisme basée sur une discordance entre génotype et phénotype, est tout-à-fait insuffisant. En effet, si les chromosomes sexuels interviennent dans la différenciation des organes génitaux, ils ne sont pas déterminants, et c'est plutôt à ces critères histologiques qu'il faudra se référer pour définir ce syndrome.

Les anomalies des organes génitaux externes, si elles sont indispensables pour parler de pseudohermaphrodisme masculin, ne sont que le témoignage d'un dysfonctionnement qu'il importe de retrouver. Par conséquent, la classification de FEDERMAN, fondée exclusivement sur l'intensité de ces anomalies, allant d'un phénotype parfaitement féminin à un simple hypospade ne peut être suffisante, bien qu'elle garde toute sa valeur sur le plan descriptif.

En effet, l'étude de l'embryologie montre que le degré de féminisation des organes génitaux externes n'est pas lié à l'intensité du trouble primaire mais à sa date de survenue au cours de la différenciation sexuelle. La classification que nous adopterons donc sera basée sur l'étiologie, c'est-à-dire sur les troubles de la sécrétion testiculaire.

Trouble quantitatif et c'est le cadre des insuffisances sécrétoires ; trouble qualitatif, c'est-à-dire les blocages enzymatiques en un point quelconque de la chaîne de synthèse des androgènes ; trouble au niveau de l'efficacité de cette sécrétion, normale en elle-même, mais s'exerçant sur des tissus présentant une diminution ou une absence de réceptivité. Enfin, nous mettrons dans un quatrième groupe les pseudohermaphrodismes dits malformatifs dont en réalité on ignore encore la cause actuellement.

Les déficits en 17 cétoréductase testiculaire rentrent dans le cadre des carences enzymatiques. Le tableau clinique réalisé est tout-à-fait semblable à celui des défauts partiels réceptivité, et le très faible nombre de cas rapportés peut s'expliquer par une confusion entre ces deux étiologies. Cependant, lorsque l'on peut effectuer des dosages hormonaux spécifiques, le profil biologique obtenu est tout-à-fait caractéristique d'un blocage enzymatique.

EMBRYOLOGIE

I.- STADE INDIFFERENCIE

1. Gonades

C'est au 28ème jour qu'apparaissent chez l'embryon les premières ébauches gonadiques. Elles sont représentées par les crêtes génitales, paires et symétriques, situées de chaque côté de la ligne médiane, bordant le mésentère dorsal ; trois éléments participent à leur formation : le mésenchyme néphrotique, l'épithélium coelomique, et les cellules germinales primordiales, ayant migré à partir de plusieurs points de l'organisme. Seules les structures somatiques sont nécessaires à la différenciation gonadique.

Vers la cinquième semaine, les cellules épithéliales vont s'organiser en corticale, cependant que les cellules mésenchymateuses forment la médullaire. Puis vont apparaître les cordons sexuels primitifs, perpendiculaires à la surface, entourant les cellules germinales et reliés au corps de Wolff par le rete indifférencié.

2. Voies génitales

A la sixième semaine sont mises en place les voies génitales, représentées par deux systèmes de canaux pairs et symétriques :

les canaux de WOLFF et de MULLER.

Le canal de WOLFF constitue la voie collectrice des tubes mésonéphrotiques jusqu'au sinus uro-génital. Puis au sixième mois, alors que le mésonéphros régresse, le métanéphros va unir le blastème métanéphrogène au bourgeon urétéral, évagination inférieure du canal de WOLFF. Ce segment inférieur va s'incorporer à la paroi postérieure du sinus uro-génital, y abandonnant l'uretère, cependant que l'extrêmité du canal qui donnera l'urètre s'abouche plus bas dans le sinus.

Les canaux de MULLER n'apparaissent qu'après les canaux de WOLFF. Ils sont ouverts par leur extrêmité supérieure dans la cavité coelomique, et les extrêmités inférieures, fusionnées, atteignent la paroi postérieure du sinus urogénital entre les orifices des canaux de WOLFF.

3. Les organes génitaux externes dérivent du sinus urogénital, individualisé à la sixième semaine par un cloisonnement du cloaque, qui le divise en deux cavités indépendantes : en arrière le canal anorectal, en avant le sinus uro-génital fermé par la membrane uro-génitale. De même le repli cloacal, couronne mésenchymateuse bordant la membrane cloacale à sa face externe, est divisé en replis anaux et génitaux. L'abouchement des canaux de WOLFF partage à nouveau ce sinus indifférencié : au-dessus, canal vesico-urétèral ; au-dessous, sinus uro-génital définitif.

L'éminence cloacale devient tubercule génital et deux

bourrelets mésenchymateux : les bourrelets génitaux, se développent en dehors des replis génitaux.

A la sixième semaine sont donc en place tous les éléments indifférenciés : gonades, canaux de WOLFF et MULLER, à l'origine des voies génitales ; et sinus uro-génital avec l'abouchement des canaux, le tubercule génital, les replis et bourrelets génitaux qui se différencieront en organes génitaux externes.

II.- DIFFERENCIATION MALE

1.- Gonade

La différenciation mâle précède la différenciation femelle et débute au niveau de la gonade par l'apparition d'une membrane : l'albuginée, séparant la médullaire de l'épithelium qui disparaît.

De la face interne de l'albuginée se détachent des cloisons conjonctives qui vont structurer la médullaire.

Les cordons sexuels s'épaississent et prennent une forme de fer à cheval dont les extrêmités rapprochées constituent les tubes droits alors que l'arceau décrit de nombreuses circonvolutions. Ces cordons, qui resteront pleins jusqu'à la puberté, contiennent des cellules germinales maintenant différenciées : les spermatogonies

et les cellules sustentaculaires, futures cellules de SERTOLI.

Le rete devient rete testis, unissant les tubes droits aux cônes efférents du canal de WOLFF.

Le tissu interstitiel augmente jusqu'au 4ème mois puis diminue, cependant que les cellules de LEYDIG, identifiables au cinquante deuxième jour, entrent en régression et ne réapparaîtront qu'à la puberté.

En même temps les testicules effectuent leur migration dans l'espace retropéritonéal, pour atteindre au septième mois le canal inguinal. Ce n'est qu'à la naissance qu'ils descendront dans le scrotum.

2.- Les voies génitales

Le canal de WOLFF, qui constitue donc par l'intermédiaire du rete testis la voie excrétrice, va décrire des circonvolutions dans la partie sous-jacente aux tubes, et former l'épididyme.

Juste au dessus de son abouchement dans le sinus, il donne naissance à un bourgeon qui formera au troisième mois les vésicules séminales. L'apparition d'une tunique musculaire lui fait prendre le nom de canal déférent.

Parallèlement, le canal de MULLER régresse, à partir du soixantième jour ne laissant que quelques vestiges.

3.- Les organes génitaux externes

La partie pelvienne du sinus constitue l'urêtre membraneux et prostatique ; la partie pénienne, l'urêtre pénien.

A la fin du troisième mois apparaissent des bourgeons pelviens épithéliaux qui formeront la prostate cependant que le tubercule génital s'allonge en pénis, creusé d'une gouttière inférieure qui se ferme rapidement.

L'extrêmité du pénis se renfle pour former le gland ; des replis mésodermiques sur ses faces supérieures et latérales, constituent le prépuce. L'accolement médian des bourrelets génitaux forme le scrotum.

DIFFERENCIATION FEMININE

1. La gonade

Chez la femme, la différenciation débute plus tard, au soixantième jour, pour la gonade.

Les cordons sexuels gardent un aspect fragmenté au cours de leur première prolifération et dégénèrent rapidement, remplacés par du conjonctif richement vascularisé.

Le rete s'oblitère.

L'épithélium cortical prolifère et de sa face interne naît la seconde prolifération cordonnale qui va former les cordons sexuels secondaires de Valentin PFLÜGER. Ils se fragmentent et s'organisent en îlots autour des cellules germinales différenciées en ovogonies puis en ovocytes primaires qui débutent la division méiotique mais s'arrêtent en prophase, stade auquel elles resteront, pour la plupart, jusqu'à l'ovulation. L'ovocyte entouré des cellules épithéliales constitue le follicule primordial. Les rares ovocytes qui parviennent à maturation laissent un follicule de De GRAAF.

2.- Les voies génitales

Les canaux de MULLER constituent par leurs 2/3 supérieurs les trompes, le 1/3 inférieur, accolé, donne le canal utéro-vaginal dont la cloison médiane disparaît à la fin du troisième mois.
Le 1/5 inférieur du vagin vient de la paroi postérieure du sinus par tunnellisation.

Le canal de WOLFF commence à régresser au troisième mois et disparaît en laissant quelques vestiges.

3.- Les organes génitaux externes

La partie supérieure du sinus uro-génital donne l'urêtre et la partie inférieure se dilate pour former le vestibule, raccordé au canal de MULLER par deux évaginations :

les bulbes sino-vaginaux dont la tunnellisation ne laissera qu'une fine membrane : l'hymen.

Une prolifération de la cloison génito-urétérale repousse en arrière l'abouchement du canal de MULLER qui se fait alors en arrière de l'urêtre dans le vestibule

Les replis et les bourrelets génitaux forment respectivement les petites et les grandes lèvres ; le tubercule génital, le clitoris.

MECANISME DE LA DIFFERENCIATION

LES GONADES

1.- Rôle des chromosomes

Il est actuellement bien établi que les chromosomes sexuels jouent un rôle essentiel dans la différenction gonadique. En effet, le chromosome Y est absolument indispensable à une différenciation testiculaire de la gonade, différenciation qui s'effectuera même s'il existe un X surnumèraire

De même les deux chromosomes X sont nécessaires à une différenciation ovarienne et si l'un fait défaut, la gonade est remplacée par un streak fibreux, sans aucune formation folliculaire pouvant permettre de parler de structure ovarienne.

Mais, si ces chromosomes sont indispensables, ils ne sont nullement suffisants comme le prouvent les diverses expériences d' inversion de sexe.

En effet, chez un rat de 14 jours, un ovaire foetal implanté sous la capsule rénale se développera normalement. Mais au contact du testicule, il se transformera en testicule stérile.

Chez une souris adulte, la transplantation simultanée d'un ovaire et d'un testicule sous la capsule rénale permettra un développement normal du premier, cependant que le second devient un ovo-testis.

Le free-martinisme reproduit à peu près ces expériences de laboratoire : en effet, chez ces veaux jumeaux, de sexe différent et dont les placenta comportent des anastomoses vasculaires, la femelle, stérile, présente des gonades atrophiques et des organes génitaux internes mal différenciés.

Deux faits semblent donc ressortir principalement de ces expériences :

- d'une part, que l'inversion du sexe chez un mammifère le rend stérile
- d'autre part, que le sexe homogamétique est plus facile à modifier.

2.- Rôle des différents constituants

Les éléments germinaux semblent n'avoir aucun rôle dans la différenciation gonadique : chez les jumeaux free-martin, on retrouve dans les testicules du taureau, certaines cellules

2 A XX véhiculées par voie sanguine, qui ne deviendront jamais des ovocytes, et qui n'entraînent aucune anomalie de l'histologie testiculaire.

De même, en l'absence de cellules germinales, la différenciation s'effectuera normalement (cf. embryo).

Ce sont donc les cellules somatiques qui orientent la différenciation sexuelle des gonades et la théorie de l'incompatibilité cortico-médullaire de WITSCHI fait intervenir l'origine différente de ces éléments : épithélium coelomique pour le cortex, blastème métanéphrogène pour la médullaire. Selon lui, en cas de génotype féminin, l'épithélium sécrèterait une corticine stimulant le cortex et ayant un rôle antigénique anti-médullarine. Au contraire, si le génotype est mâle, la médullaire produirait une médullarine aux effets inverses.

Cependant, cette théorie est discutée, car OHNO a pu mettre en évidence une dissémination des cellules mésenchymateuses dans toute la gonade avant sa différenciation. Pour lui, ce sont sur ces seules cellules qu'interviendraient les gènes, orientant leur différendation en cellules folliculaires ou interstitielles.

Dans tous les cas, la différenciation ovarienne correspond à une stabilité histologique de la gonade primitive, alors que la différenciation testiculaire implique de nombreux remaniements. Pour JOST, l'orientation primitive serait donc féminine, détournée chez l'homme par un processus actif.

3.- Biochimie

C'est par un mécanisme biochimique que l'on a tenté d'expliquer le mode d'action de ces gènes sexuels : en effet, avant toute différenciation de la gonade, il existe des différences enzymatiques en fonction du génotype.

Par exemple, la $\Delta 5$ 3β hydroxydeshydrogénase existe déjà dans le testicule indifférencié de l'homme ou du rat, mais n'apparaît que beaucoup plus tard dans l'ovaire.

Selon OHNO, la gonade primitive est susceptible de synthétiser des oestrogènes comme des androgènes et c'est le choix d'une voie préférentielle qui serait responsable de sa différenciation : à partir de la $\Delta 4$ androstènedione, l'aromatisation du noyau A, conduisant aux oestrogènes, déterminerait une structure folliculaire ; au contraire, la β hydroxylation induirait la formation de cellules de LEYDIG.

Deux constatations viennent cependant à l'encontre de cette théorie :

- Dans le testicule féminisant, l'insensibilité aux androgènes n'empêche pas une différenciation testiculaire normale
- De même, dans les déficits enzymatiques, (desmolase, 3β hydroxydeshydrogénase) la gonade est normale.

LES ORGANES GENITAUX

1.- Les organes génitaux internes

Le mécanisme de différenciation est plus facile à étudier et l'expérimentation a souvent permis de reproduire les anomalies observées en pathologie humaine. Ce sont les travaux de JOST sur le foetus de lapin qui paraissent les plus démonstratifs :

- La castration bilatérale d'un foetus mâle avant le 23ème jour entraîne une régression du WOLFF, alors que le MULLER se développe normalement, donnant un tableau similaire à celui du syndrome de TURNER. Par contre, après le 23ème jour, la castration est sans effet sur la différenciation des voies génitales, de même que chez la femelle, quel que soit l'âge du foetus.

- La castration unilatérale d'un testicule provoque une asymétrie du développement : du côté castré, régression du WOLFF et prolifération du MULLER ; de l'autre, différentiation masculine normale, c'est-à-dire un tableau de dysgénèsie gonadique mixte.

La culture des différents tissus en présence, a permis de préciser leur rôle respectif :

- avant le 17ème jour, le MULLER isolé se développe quel que soit le sexe ; mais en présence d'un testicule, il régresse.

- après le 17ème jour, même isolé, il régresse chez l'homme.

- au 16ème jour, le WOLFF régresse quel que soit le sexe, isolé ou en présence d'un MULLER. Mais l'adjonction au milieu de culture d'un testicule permet alors son développement.

- l'administration de testostérone à un lapin castré, empêche l'involution du WOLFF, mais ne permet pas la régression du MULLER.

- L'administration d'oestrogènes chez un foetus féminin stimule le MULLER, mais chez un foetus mâle, elle est sans effets sur le WOLFF et rend seulement incomplète la régression du MULLER.

Ces expériences permettent de tirer certaines conclusions sur le mode de différenciation des voies génitales :

- D'une part, que cette différenciation est fonction du testicule et que l'évolution spontanée se fait vers l'involution du WOLFF et le développement du MULLER, indépendamment de l'ovaire qui n'aurait peut-être qu'un rôle trophique.

- D'autre part, que l'orientation de la différenciation sexuelle s'établit dans un intervalle de temps très court au-delà duquel elle est irreversible et que l'action du testicule est limitée dans l'espace : en effet, au niveau du canal de WOLFF, la testostérone agit directement par simple contact. Par contre, son action systèmique sur le sinus uro-génital nécessite sa transformation en dihydrotestotérone.

Si le rôle du testicule est donc évident, son mode d'action n'est pas encore parfaitement connu. En effet, si les cellules de LEYDIG prédominent au 60ème jour, date de début de régression du MULLER, l'administration d'endrogènes à un foetus castré

ne peut en aucun cas obtenir cette involution.

De plus, dans le testicule féminisant, le WOLFF persiste en dépit de l'insensibilité aux androgènes et dans les hyperplasies surrénales congénitales responsables d'un pseudo-hermaphrodisme féminin, les voies génitales sont de type féminin.

Si la testostérone est donc le principe wolffien, comme le prouvent les expériences précédentes, l'existence d'un défaut isolé d'involution du MULLER avec développement normal du WOLFF chez les hommes à utérus permet d'affirmer qu'il existe un principe anti-mullerien, différent du principe wolffien, de nature encore inconnue.

2.- Les organes génitaux externes

La différenciation des organes génitaux externes, elle, semble liée exclusivement à la présence d'androgènes.

En effet, la castration avant la différenciation du sinus uro-génital donne des organes génitaux externes de type féminin, comme c'est le cas dans le syndrôme de TURNER.

L'administration de testostérone, ou d'autres androgènes, reproduisant certaines hyperplasies surrénales congénitales, conduisent à une différenciation masculine des organes génitaux externes.

Par contre, les oestrogènes n'inhibent que partiellement la masculinisation.

Dans le testicule féminisant, les organes génitaux sont féminins, ce qui permet de conclure que l'évolution spontanée du sinus se fait dans le sens féminin, indépendemment de l'ovaire, alors que le testicule foetal est nécessaire pour obtenir une masculinisation.

Mais l'action des androgènes est limitée dans le temps par une réceptivité des tissus et après la 12ème semaine, la fusion des replis labioscrotaux est impossible à obtenir. Par contre le tubercule génital reste réceptif, même après la naissance.

Il est à noter que le développement des cellules de LEYDIG est parallèle à l'élimination des gonadotrophines chorioniques et la différenciation des organes génitaux externes se produit normalement aussi bien chez le rat hypophysectomisé que chez l'anencéphale humain.

CONCLUSION

Si les cellules germinales n'interviennent pas dans la différenciation de la gonade primitive, les chromosomes sexuels sont eux indispensables : l'Y pour une différenciation testiculaire, le 2ème X pour une différenciation ovarienne. Par contre, les voies génitales et les organes génitaux externes sont spontanément de type féminin, même en l'absence d'ovaire.

La différenciation masculine est fonction pour les premières d'un facteur testiculaire encore inconnu, pour les seconds des androgènes et surtout la testostérone. Mais dans les deux cas intervient de plus un facteur de réceptivité tissulaire limitée dans le temps.

DEVELOPPEMENT ET FONCTION DU TESTICULE

TESTICULE PRE-PUBERE

1.- Sur le plan histologique, il existe peu de différence entre le testicule foetal et le testicule pré-pubère.

- Les spermatogonies foetales, eosinophiles, dégénèrent et sont remplacées par des cellules plus volumineuses, chromophobes, susceptibles de mitoses, sans qu'il y ait pour cela de spermatogénèse.

- Les cellules de LEYDIG ayant disparu à la naissance, le tissu interstitiel est composé d'un conjonctif lâche, richement vascularisé.

- Les tubes séminifères s'allongent, deviennent sinueux, charpentés par un synatium pré-sertolien.

2.- Biologiquement, le taux de testostérone, à peu près constant jusqu'à la puberté, est faible (de l'ordre de 30 ng/100 ml) alors que la $\Delta 4$ androsténédione est élevée. Mais dans les deux cas il est difficile de savoir quelle part provient de la sécrétion surrénalienne et de l'interconversion périphérique.

Les cas de tumeur sécrétant des gonadotrophines ou les stimulations par des gonadotrophines chorioniques, montrent que le taux de testostérone peut alors s'élever jusqu'à des valeurs comparables à celles de l'adulte. Par contre, la $\Delta 4$ androsténédione

reste stable, alors que le S-DHA s'élève lui aussi considérablement. Mais cette augmentation ne se produit pas chez les enfants agonadiques montrant bien ainsi le rôle du testicule dans cette sécrétion.

Chez l'enfant, le S-DHA augmente un ou deux ans avant le début de la puberté mais cette élévation est d'origine surrénalienne, comme le prouve sa suppression par la dexamethasone et sa persistance chez les agonadiques.

3.- La régulation de cette sécrétion semble sous contrôle hypothalamo-hypophysaire. En effet, le taux de LH, même s'il est faible, paraît toutefois suffisant pour entretenir l'activité testiculaire, la testostérone agissant en retour sur l'hypophyse par feed-back : en cas de cryptorchidie, il existe une hypertrophie compensatrice du testicule en place.

Chez les nourrissons castrés, le taux de LH est beaucoup plus élevé. L'hypophyse elle-même adapte son action aux stimuli hypothalamiques et chez l'enfant le taux de LH est augmenté par des extraits hypothalamiques de boeuf.

TESTICULE PUBERE

Le premier signe de la puberté débutante est l'augmentation de taille des testicules.

1. Histologiquement, les tubes augmentent de diamètre, se creusent d'une lumière, la membrane basale s'épaissit tandis qu'apparaissent des fibres élastiques.

Les cellules de SERTOLI augmentent en nombre et en taille ; les mitochondries sont plus nombreuses.

Les spermatogonies entrent en meiose, cependant leur maturation complète ne sera que plus tardive.

Au niveau de l'interstitium apparaissent des cellules de Leydig qui n'acquèreront qu'en fin de puberté les cristaux de REINKE et des dépôts pigmentaires. Elles se groupent en colonies autour des vaisseaux.

2. Sur le plan biochimique, la testostérone augmente progressivement, sans modification de la $\Delta 4$ androsténédione, inversant ainsi le rapport. Cette élévation de la testostérone est équivalente à celle obtenue par une brève stimulation par les gonadotrophines et peut donc être testée très tôt, chez l'enfant impubère.

Sumultanément, le taux de GRF diminue dans l'hypophyse et l'hypothalamus, témoignant de sa libération, de même que FSH et LH.

La FSH contrôle très vraisemblablement la maturation des cellules de SERTOLI et la spermatogénèse, mais sa régulation est encore inconnue. Le rôle des oestrogènes testiculaires a été évoqué.

La LH agit sur les cellules de LEYDIG et sur la sécrétion

de la testostérone nécessaire à la spermatogénèse. Mais la testostérone agit en retour sur elle comme le prouve la chute du taux de LH sous fluoxymestérone.

CONCLUSION

Le testicule infantile, même s'il semble au repos, entretient cependant une sécrétion de base contrôlée par le système hypothalamo-hypophysaire, susceptible de stimulation.

La puberté est caractérisée par une diminution de la sensibilité hypothalamique au feed-back négatif des stéroïdes sexuels et la mise en route de toutes les possibilités sécrétoires se fait progressivement, environ sur trois ans.

METABOLISME DE LA TESTOSTERONE

La testostérone, principal androgène dans l'espèce humaine, et seul à assumer la fonction d'hormone mâle, présente les caractères chimiques nécessaires à son activité :

- Fonction hydroxyle en 17
- Fonction oxygénée en C3
- Structure plane de sa molécule

Sur le plan biologique, on la définit comme capable de produire le développement et de contrôler le fonctionnement des caractères sexuels secondaires.

Elle a de plus des effets anabolisants et trophiques sur des organes non sexuels.

BIOSYNTHESE

Que la synthèse parte du cholesterol sanguin ou formé à partir des radicaux acétates, il se produit une double hydroxylation en C20 et C22, puis une rupture entre les deux par une desmolase aboutissant à la prégnénolone.

A partir de là, trois voies sont possibles : $\Delta 4$ androsténédione, et Δ^5 androsténedione et diols.

1. Voie Δ4 androsténedione

La voie Δ4 androsténedione fait intervenir en premier lieu une Δ5 3β hydroxy-deshydrogénase, puis une Δ5-Δ4 isomérase, conduisant à la progestérone transformée par une 17 hydroxylase en 17B hydroxyprogestérone. Une C17 - C20 desmolase donne la Δ4 androsténedione.

2. Voie D5 androsténédione

Dans la voie Δ5 androsténédione, la 17 hydroxylase agit en premier, donnant la 17 hydroxy-prégnénolone, transformée en DHA par la C17 - C20 desmolase. Une 3β hydroxy-deshydrogénase et une Δ5 - Δ4 isomérase, conduisent à la Δ4 androsténédione.

Ces deux voies utilisent donc, dans un ordre différent, les mêmes enzymes pour aboutir au même corps : la Δ4 androsténédione, transformée par une 17 α Réductase en testostérone.

3. La voie des diols

Elle conduit au Δ4 androsténediol par hydroxylation en 17β de la DHA, puis à la testostérone, grâce à l'action de la Δ5 3β hydroxy-deshydrogénase et de la Δ5 - Δ4 desmolase.

ORIGINE DE LA TESTOSTERONE

1. Le testicule

Si les quatre voies existent au niveau du testicule, la voie $\Delta 5$ androsténédione, passant par la DHA, est prépondérante.

La synthèse se fait à partir du cholestérol ou de précurseurs, comme cela a été prouvé par injection de S-DHA marqué dans l'artère spermatique. De même, l'injection d'acétates marqués montre que la synthèse de novo est possible, conduisant à la testostérone, mais aussi à la DHA, la $\Delta 4$ androsténédione et aux oestrogènes.

La production de S-DHA est à peu près nulle, son taux est équivalent entre l'artère et la veine spermatiques, de même qu'entre la veine spermatique et les veines périphériques ;il n'est pas modifié par une stimulation testiculaire.

Ce sont les cellules de LEYDIG qui représentent le site de production de la testostérone, cependant les cellules de STERTOLI sont aussi capables de synthèse, mais il semble que la testostérone élaborée ne franchisse pas la membrane basale, n'agissant que sur la trophicité et la maturation des cellules germinales.

La régulation de la sécrétion dépend de l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus libère le LH-RF, stimulant la LH hypophysaire.

Le contrôle hypothalamique est assuré d'une part par la LH : en effet, chez des souris castrées, l'administration de LH

diminue le LH-RF ; d'autre part, par une autre molécule dont la nature n'est pas encore déterminée car si le taux de testostérone est élevé au niveau de l'hypothalamus, il existe aussi dans cet organe une transformation de la testostérone en andrastanolone (ou dihydro-testostérone) et en oestradiol.

Au niveau testiculaire, la LH est retrouvée dans les cellules de LEYDIG et les espaces intertubulaires, très peu dans les cellules de SERTOLI. Son action s'exerce en différents points :

- synthèse de novo à partir des acétates
- clivage du cholesterol
- activation de la $\Delta 5$ 3β hydroxy-deshydrogénase

Un effet équivalent est obtenu par l'AMP cyclique ; il est annulé par les inhibiteurs de l'adenyl-cyclase. C'est donc l'AMP cyclique qui sert de médiateur à son action.

Par ailleurs, la desmolase nécessite du TPNH, provenant de la voie des pentoses et la dégradation intra-cellulaire du glucose fournit les radicaux acétates nécessaires à la synthèse de novo.

Il n'est donc pas exclu que la LH intervienne sur la glucose 6 phosphodeshydrogénase, présente dans les cellules de LEYDIG, en activant une phosphorylase, comme cela a été démontré pour l'ACTH.

Il existe enfin une régulation locale par la testostérone et la $\Delta 5$ prégnénolone, agissant sur la desmolase.

2. Le cortex surrénalien

En dehors des tumeurs virilisantes, la synthèse de testostérone même par les surrénales, est très faible.

Mais elles sécrètent d'autres androgènes : DHA et S-DHA Δ4 ; 11β hydroxy Δ 4, qui sont peu androgéniques en eux-mêmes, mais peuvent acquérir une activité par interconversion périphérique.

Lors de la puberté, la production de DHA et de S-DHA par la surrénale augmente, alors que celles de Δ 4 androsténedione et de cortisol restent stables, éliminant l'hypothèse d'une augmentation du taux d'ACTH.

La LH ne semble pas non plus en cuase, car l'administration de gonadotrophines chorioniques n'augmente pas le S-DHA chez les sujets agonadiques, alors qu'à la puberté les mêmes modifications se produisent.

3. L'ovaire

Dans les conditions physiologiques, la sécrétion de testostérone par l'ovaire, reste extrêmement faible par rapport aux taux de Δ4 androsténedione.

4. Production périphérique

Chez l'homme, l'interconversion périphérique ne représente qu'une partie minime de la testostérone produite, mais chez la femme, 50 à 70 % vient de la Δ4 androsténedione, c'est-à-dire de l'ovaire, et 15 % de la DHA. En effet, le taux de conversion de la Δ4 androsténedione est de 5 à 6 %, celui de la DHA, de 0,7 %.

TRANSPORT

Dans le plasma, la testostérone est liée avec une protéine appelée la Sex Steroïd Hormone Binding Protein, ou SBP, qui fixe 70 % de la testostérone chez l'homme, 80 % chez la femme.

Ce sont vraisemblablement les mêmes sites de la même protéïne qui lient l'oestradiol.

Chez l'enfant, le taux de SBP est équivalent à celui de la femme en période d'activité génitale, c'est-à-dire supérieur à celui de l'homme.

Les oestrogènes et les hormones thyroïdiennes augmentent le taux de cette protéine et sa capacité de fixation, alors que la testostérone les diminue.

La SBP inactivant la testostérone permet de maintenir une quantité constante d'hormone libre au niveau des organes cibles, expliquant l'absence de virilisation au cours de la grossesse ou de l'hyperthyroïdie, malgré l'augmentation de la testostérone.

MODE D'ACTION

La testostérone elle-même doit être considérée comme une pré-hormone dans la mesure où son activité ne se manifeste qu'après transformation, au niveau du tissu cible en dérivé 5α réduit : la dihydrotestostérone.

Il semble qu'au niveau des organes cibles, seule la testostérone libre, non liée à la SBP, puisse franchir la barrière

cellulaire et subir la 5 α réduction.

L'enzyme responsable de cette transformation, la 5 α réductase, a pu être localisée au niveau de la prostate et des vésicules séminales, de l'hypothalamus et du territoire pilo-sébacé où la concentration en enzyme, variable d'un endroit à l'autre, correspond à peu près à la répartition des poils sexuels.

Une partie de la dihydrotestostérone formée au niveau du tissu cible récircule dans le plasma où elle peut être dosée ; la partie utilisée par le tissu est fixée sur une protéine cytoplasmique ayant une grande affinité pour l'hormone ainsi modifiée.

Par contre, dans le muscle où il n'existe pas de 5 α réductase, la protéine cytosolique a une affinité plus grande pour la testostérone.

Une fois constitué, le complexe hormone-récepteur migre vers le noyau, migration qui n'a jamais pu être reproduite avec un autre androgène. Dans le noyau, le complexe se fixe sur un récepteur nucléaire qui ne serait autre que le récepteur cytosolique modifié par la testostérone. On pense actuellement que la protéine cytoplasmique serait inscrite dans le génome et que son existence induirait l'activité 5 α réductasique après imprégnation par la testostérone.

Après injection d'hormone, on constate dès la première heure une stimulation de l'ARN ribosomal par l'intermédiaire de l'ARN polymérase. Ce n'est que plus tardivement, après 24 à 48 heures qu'augmente la synthèse d'ADN nécessaire à la division cellulaire.

Il semble d'autre part que l'hormone agisse en stimulant la synthèse de certains types d'ARN messagers puis de protéines à vie courte.

On pense donc actuellement que le complexe androstanolone-récepteur chromatinien active certains gènes dont la réponse serait amplifiée par une formation accrue de ribosomes et une activation de la synthèse protéique ribosomale.

Enfin, une pénétration facilitée de certains molécules nécessaires à la synthèse à travers les membranes cytoplasmiques et nucléaires n'est pas exclue.

DEGRADATION

Les méthodes isotopiques ont montré que l'élimination urinaire représentait 1 % à 2 % de la production journalière de la testostérone. L'élimination par les selles est minime.

1. Les différents procesus de dégradation

- Si la sulfo conjugaison est à peu près nulle, la glycuro-conjugaison touche 5 % de la testostérone, qui perd alors presque toute activité androgénique.

20 % du glycuronide de testostérone est éliminé dans les urines, 80 % subit la 5 α réduction.

- La fixation d'une fonction cétone transforme la testostérone en Δ 4 androstanedione qui peut, soit passer dans la circulation -et cette fraction représente 3 à 6 % de la testostérone-

soit être réduit immédiatement en dérivés 3 α 5 α ou androstérone, 3 α 5 β ou étiocholanolone, dans un rapport égal à un chez l'homme, à 1,5 chez la femme. Une étude portant sur quatre enfants (trois filles et un garçon) n'a pas montré de différence entre les deux sexes, mais le rapport était de 0,5 témoignant d'une augmentation de l'activité 5 α réductasique à la puberté ; de même, il se produit une augmentation de la glycuroconjugaison.

- Ces dérivés 17 céto 5 α et 5 β réduits peuvent provenir d'une dégradation de la testostérone ne passant pas par la Δ4 androsténedione. L'hormone est alors catabolisée en 5 α et 5 β androstanediol. Le passage de la voie 17 hydroxyl à la voie 17 céto peut se faire à différents niveaux et il existe même une interconversion étiocholanolone 5 β androstanédiol.

De même, 7 % du glycuronide de testostérone est métabolisé en glycuronide d'androstanédiol, puis d'étiocholanolone.

Chez l'enfant, le rapport 5 α androstanédiol/5 β androstanédiol est voisin de 1, alors que chez l'adulte, il passe à 3, cependant que le taux d'hormone dégradée en ces métabolites passe de 12 à 7 %.

A nouveau donc, la puberté chez l'homme se caractérise par une augmentation de l'activite 5 α réductasique.

- Enfin, chez l'homme, 0,4 % de la testostérone est convertie en oestradiol, ce qui correspond à 50 - 75 % de la production totale.

En fait, il apparaît certain que le métabolisme de l'hormone mâle n'est pas unique, mais variable en fonction de l'âge, du sexe et des tissus. Et en effet, une comparaison de ce métabolisme après administration intra-veineuse et percutanée de testostérone a montré que dans la seconde méthode le rapport 5 /5 B était trois fois supérieur et la voie 17 hydroxyl prédominante.

DIFFERENTS PARAMETRES

1. La production urinaire

L'étude de la production urinaire revient à calculer la production journalière à partir de l'élimination urinaire.

Cette méthode n'est valable que si l'hormone urinaire provient exclusivement de l'hormone produite par l'organisme.

Si on appelle R la radioactivité injectée sous forme de testostérone intraveineuse et r celle détectée dans les urines au niveau de métabolites éliminés en 48 heures, le rapport est égal à celui de la quantité Pu de testostérone produite par l'organisme pendant ce même temps sur la quantité pu de testostérone urinaire :

$$Pu = \frac{R \quad pu}{r}$$

R et r sont exprimés en cmp, Pu et pu en mg

Le rapport $\frac{r}{pu}$ étant l'activité spécifique en cpm/mg de la testostérone urinaire :

$$Pu \text{ (mg/24 h)} = \frac{R}{As\ pu} \times \frac{1}{2}$$

Cette relation peut être considérée comme exacte chez l'homme, car la quantité de DHA et de Δ 4 androsténedione éliminée sous forme de glycuronide de testostérone est très faible, et le chiffre de 7 mg/24 heures obtenu correspond à peu près à la production réelle de testostérone. Par contre, chez la femme, le résultat : 1,5 à 1,8 mg/24 heures, est très supérieur à la production réelle.

2. Clearence métabolique

C'est le volume de sang totalement épuré en testostérone de façon irréversible pendant l'unité de temps.

On peut la calculer par perfusion continue de testostérone en mesurant la radioactivité plasmatique quand un état stationnaire est obtenu.

On obtient alors des chiffres de 10001/24 heures chez l'homme et de 700 chez la femme, où, en effet, l'hormone est davantage protégée du catabolisme hépatique par une quantité supérieure de SBP et une affinité de liaison plus élevée.

3. Taux de production

On appelle taux de production la quantité totale de testostérone libérée dans le sang, c'est-à-dire provenant de la sécrétion et de la production périphérique. Il est donc égal au taux de testostérone éliminé de la circulation dans le même temps. Si "C" est la concentration plasmatique en hormone :

$$PR_B = MCR \times C$$

ce qui donne un résultat de 7 mg/24 heures chez l'homme, et de 0,3 à 0,5 chez la femme.

4. Taux de production périphérique

La production périphérique provient essentiellement de la $\Delta 4$ androsténedione. Elle sera donc appréciée par étude du transfert de la radioactivité de la $\Delta 4$ sur la testostérone.

Chez l'homme, cette production est de l'ordre de 0,1 mg/24 heures, chez la femme de 0,15 à 0,2 ce qui correspond environ à la moitié de la testostérone totale.

5. Taux de sécrétion

Enfin, le taux de sécrétion est obtenu en déduisant le taux de production périphérique de la production sanguine : 7 mg/24 heures chez l'homme, 0,10 à 0,15 chez la femme.

CONCLUSION

- La production de testostérone passe par différentes voies. Deux sont prépondérantes : $\Delta 4$ et $\Delta 5$, utilisant les mêmes enzymes dans un ordre différent.

- Dans le sang, l'hormone est liée à une protéine qui sert de réservoir, maintenant au niveau des organes cibles une quantité constante de testostérone libre, c'est-à-dire active.

- La testostérone elle-même n'est qu'une pré-hormone qui doit être transformée en métabolites actifs dont le principal est la 5 α dihydrotestostérone. Ce corps est fixé en premier lieu sur un récepteur cytosolique qui va le véhiculer jusqu'à un accepteur chromtinien.

L'effet hormonal se traduit par une activation de la synthèse d'ARN.

- La testostérone est dégradée par différents processus, essentiellement par réduction du cycle A et hydroxylation en C17, Il existe cependant des variations en fonction de l'âge et du sexe.

Le glycuronide de testostérone recueilli dans les urines ne correspond qu'à 1 ou 2 % de la testostérone produite ; de plus, il vient aussi de la $\Delta 4$ androsténedione.

- Chez la femme, l'interconversion périphérique de la $\Delta 4$ androsténédione en testostérone représente la moitié de la production sanguine en hormone mâle.

PSEUDO-HERMAPRHODISME MASCULIN

DEFINITION

Donner une définition purement génétique du peudo-hermaphrodisme masculin semble le limiter à un cadre trop restreint. En effet, l'existence d'un caryotype XY n'induit pas forcément la différenciation testiculaire de la gonade puisqu'il existe des dysgénésies sans testicule, à phénotype parfaitement féminin. Au contraire, il peut exister des hommes normaux, avec testicule et de caryotype 46 XX.

Une définition histologique paraît donc plus satisfaisante, faisant du pseudo-hermaphrodisme masculin un syndrome avec gonades de type testiculaire, mais organes génitaux ambigus ou féminins.

ANATOMIE

L'anomalie des organes génitaux n'est en rien le reflet de l'étiologie, et se retrouve aussi bien dans les pseudo-hermaphrodismes féminins. La classification de PRADER, établie pour les hyperplasies surrénales congénitales, peut donc aussi bien s'appliquer aux pseudo-hermaphrodismes masculins :

- Stade I : hypertrophie clitoridienne isolée avec organes génitaux externes de type féminin.
- Stade II : petit organe peno-clitoridien avec vestibule en entonnoir, au fond duquel s'ouvrent les orifices vaginal et urêthral.

- Stade III : l'organe péno-clitoridien est recouvert d' un prépuce dorsal et à sa base s'ouvre le méat urinaire, souvent prolongé par une gouttière. Les replis labio-scrotaux sont fusionnés.

- Stade IV : Il existe une verge hypospade, recouverte d'un prépuce dorsal et creusée d'une gouttière ventrale où s'ouvre le méat urinaire . Le scrotum est normal.

- Ces anomalies ne sont en aucune façon parallèlesà celles des organes génitaux internes, qui peuvent être seuls ambigus comme c'est le cas dans les pseudo-hermaphrodismes internes : les dérivés mulliériens sont le plus souvent contenus dans un sac herniaire et ce n'est qu'au cours d'une intervention chirurgicale ou à la puberté que l'ambiguité est révélée : virilisation insuffisante, parfois gynecomastie, et féminisation chez le garçon ; au contraire, virilisation chez un enfant considéré jusqu'alors comme une fille . De plus, il n'existe aucune corrélation entre l'importance de l'ambiguité et l'intensité de la tare testiculaire : en effet, seule intervient la date à laquelle la défaillance s'est produite au cours de la différenciation : survenue précocément, les anomalies seront majeures ; plus tardivement, les caractères masculins seront déjà acquis.

La persistance de reliquats mulliériens témoigne d'un défaut de réceptivité au principe anti-mullérien ou d'une sécrétion trop tardive de ce dernier, à une date à laquelle il ne peut plus être actif.

CLASSIFICATION

Le caractère anatomique des organes génitaux n'étant donc pas spécifique, c'est sur l'étiologie qu'il est le plus logique de

de baser une classification.

On peut alors distinguer quatre groupes de pseudo-hermaphrodismes masculins :

- insuffisance sécrétoire
- déficit enzymatique
- défaut de réceptivité
- syndrôme malformatif

I. Insuffisance sécrétoire

C'est le cadre des testicules dysgénétiques. L'insuffisance sécrétoire, uni ou bilatérale,est apparue durant la différenciation foétale, la date d'apparition expliquant la variabilité de l'ambiguité, qui porte généralement sur les organes génitaux internes et externes.

Chez l'enfant, la réponse aux gonadotrophines est faible.

Après la puberté, le taux de testostérone est abaissé mais les précurseurs sont normaux.

Sous testostérone exogène, le bilan azoté se positive, témoignant d'une bonne réceptivité tissulaire.

L'histologie de la gonade montre qu'elle est dysgénétique et selon l'importance de cette dysgénésie, plusieurs tableaux sont réalisés :

1. Les deux testicules sont présents, mais dysgénétiques. Le caryotype est généralement 46 XY, mais il peut aussi s'agir d'une mosaïque 45 X/46 XY.

La place des testicules est variable : ils peuvent être dans un repli labio-scrotal, contenus dans une hernie inguinale, voire même en position ovarienne.

L'histologie après la puberté montre un défaut de développement tubulaire, l'absence de cellules de LEYDIG et de SERTOLI, une spermatogénèse nulle, expliquant l'insuffisance sécrétoire majeure.

L'ambiguité des organes génitaux est extrêmement variable, fonction de la date à laquelle sont survenues les lésions gonadiques. Au niveau des organes génitaux internes on peut retrouver des dérivés Wolffiens et Mulériens. Le phénotype peut être pratiquement masculin avec une verge hypospade et une cryptorchidie, ou au contraire plus féminin avec vestibule et vagin.

De toute façon, la dysgénésie est bilatérale et symétrique.

2. La dysgénésie gonadique mixte réalise un tableau bien particulier car la dysgénésie est asymétrique, associant une

bandelette fibreuse ou streak gonadique d'un côté ; de l'autre, un testicule normal, souvent en position ectopique ou porteur d'un gonadoblastome.

Le caryotype est souvent une mosaïque de type 45 X/46 XY.

L'ambiguité des organes génitaux internes est généralement asymétrique, majeure du côté de la bandelette fibreuse, puisque l'action de la testostérone et du principe anti-mullérien sur la différenciation des canaux de WOLFF et de MULLER se fait par contact direct, limitée donc dans l'espace.

Du côté de la streak gonade on retrouve donc souvent un utérus unicorne en position ovarienne ; de l'autre, un déférent et un épididyme.

L'histologie de la gonade dysgénétique montre quelques structures tubulaires, témoignant bien du fait que la gonade primitive a subi une orientation testiculaire.

Dans certains cas, le testicule unique assure une sécrétion suffisante de testostérone pour permettre une virilisation pubertaire normale et une spermatogénèse.

Enfin, les anomalies de type turnérien ne sont pas exceptionnelles.

3. Le syndrôme du testicule rudimentaire est une forme plus achevée de dysgénésie gonadique. Là encore, le caryotype est le plus souvent une mosaïque de type 45 X/46 XY.

L'ambiguité des organes génitaux est variable et il persiste généralement des dérivés mulériens bilatéraux.

Les gonades sont en position abdominale et l'histologie retrouve quelques éléments tubulaires témoignant du développement médullaire de la gonade primitive.

4. Enfin, le pseudo-hermaphrodisme masculin anorchidique est la forme la plus complète de dysgénésie. Le caryotype est normal, 46 XY.

On ne retrouve aucun tissu gonadique organisé.

Cependant, au cours de la différenciation sexuelle, des testicules ont existé, et ont eu un rôle fonctionnel. On peut situer la date de leur disparition entre la dixième et la douzième semaine. En effet, si elle avait eu lieu plus tôt, le phénotype aurait été parfaitement féminin, réalisant une dysgénésie gonadique pure. Après la seizième semaine, le tableau aurait été celui d'une anorchidie congénitale, c'est-à-dire un phénotype masculin normal mais sans testicules.

La cause de cette disparition est encore inconnue : infectieuse, vasculaire, voire même génétique.

Cependant, il est probable qu'il persiste du tissu leydigien en position ectopique, non organisé en testicule car Kirschner a pu recueillir de la testostérone en cathétérisant la veine spermatique de tels sujets, testostérone qui augmente sous gonadotrophines.

II. Déficit ensymatique

D'une façon générale, l'absence de testostérone dûe au blocage sur la chaîne de synthèse aboutit à une différenciation incomplète, voire à une indifférenciation totale du sinus. Il y a régression du MULLER, et différenciation masculine des organes génitaux internes.

Au moment de la puberté, les testicules jusqu'alors normaux vont subir une importante stimulation hypophysaire, le feed-back ne s'exercant plus pour freiner la sécrétion de LH : les cellules de LEYDIG s'hyperplasient, la basale des tubes s'épaissit, la spermatogénèse est nulle ou incomplète, une gynécomastie importante peut apparaître.

Sous gonadotrophines, l'élévation de la testostérone est

insuffisante, tandis que le taux des précurseurs en amont de l' enzyme déficient augmente considérablement.

La réceptivité tissulaire est normale.

1. Hyperplasie lipoïde des surrénales

Le blocage au niveau de la transformation du cholestérol en prégnénolone associe au déficit en testostérone une absence de cortisol et d'aldostérone qui fait passer au second plan le pseudo-hermaphrodisme. C'est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive.

2. 3. hydroxy-stéroïde deshydrogénase

Le blocage touche les chaînes de synthèse de la testostérone, du cortisol et de l'aldostérone puisqu'il se situe entre les stéroïdes $\Delta 5$ et $\Delta 4$ androstènédione. Mais l'existence d' un taux normal de DHA minimise souvent l'ambiguité sexuelle.

Sur le plan biochimique, la prégnénolone et la 17 hydroxy-prégnénolone, élevées à l'état basal dans les urines, augmentent considérablement sous ACTH, alors que les dérivés du 11 désoxy-cortisol, du cortisol et de la cortisone sont nuls.

La DHA est augmentée et on note parfois une légère élévation de l'androstérone et de l'étiocholanolone, provenant de la conversion hépatique de la DHA et de la 17 hydroxy-prégnénolone.

L'existence de deux enzymes différents, l'un agissant sur la DHA, l'autre sur la prégnénolone, a été évoquée : en effet, dans la vie foetale, de la 8ème à la 12ème semaine, c'est-à-dire pendant la différenciation des organes génitaux externes, il existe une voie préférentielle passant par la prégnénolone ; plus tard, la voie Δ4 androsténédione est prépondérante.

L'atteinte isolée d'un de ces enzymes permettrait d'expliquer certains cas d'ambiguité sexuelle avec testostérone normale à la naissance.

3. 17 α hydroxylase

Le déficit en 17 α hydroxylase chez l'homme se caractérise par une ambiguité sexuelle associée à une hypertension artérielle.

Cliniquement, l'ambiguité est variable, fonction de l'importance du blocage enzymatique. A la puberté, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas, mais une gynécomastie se développe.

Au niveau des organes génitaux internes, il ne persiste pas de dérivés mulléríens, mais le développement wolffien est incomplet.

L'histologie de la gonade montre une hyperplasie des cellules de LEYDIG et une spermatogénèse incomplète.

La biologie témoigne du blocage de la 17 hydroxylation sur les chaînes de synthèse du cortisol et des androgènes. En effet, dans les urines, les 17 hydroxy-stéroïdes et les 17 céto-stéroïdes sont pratiquement nuls, de même que le prégnanétriol, mais le prégnanédiol et la tétra-DOC sont élevés. Dans le plasma, les androgènes, les oestrogènes et le cotisol sont nuls, alors que la progestérone et les hormones minéralo-corticoïdes : DOC, corticostérone, sont élevées. Les stimulines hypophysaires : ACTH, LH et FSH, sont augmentées. L'aldostérone est variable, parfois augmentée mais parfois aussi basse quand la DOC et le composé B entraînent une hypervolémie freinant le système rénine-angiotensine ; elle s'élève alors sous dexaméthasone.

Les épreuves de stimulation par l'ACTH ne font qu'aggraver les anomalies des précurseurs, alors qu'un traitement substitutif par le composé F les corrige.

4. 17 céto-réductase

Les premières études et l'individualisation de ce syndrôme sont dûes à SAEZ en 1970, mais il est vraisemblable que plusieurs cas aient été décrits précédemment sous le nom de féminisation testiculaire incomplète. En effet, à moins d'explorations très précises, le tableau réalisé est similaire : il s'agit d'individus considérés comme des filles normales jusqu'à la puberté, date à laquelle elles présentent une gynécomastie avec virilisation : hypertrophie clitoridienne et pilosité de type masculin.

Une autre observation, publiée en 1973, prolonge et confirme celle de SAEZ. Dans les deux cas, les organes génitaux externes correspondaient à un type I de la classification de PRADER, avec un vagin étroit et court ; il n'y avait pas de dérivés mulleriens, mais des testicules en position inguinale et des déférents normaux.

L'histologie montrait une hyperplasie leydigienne et un épaississement de la basale des tubes ; les cellules de SERTOLI, très nombreuses, présentaient une vacuolisation de leur cytoplasme. Il n'y avait aucune fibre élastique. Dans les tubes on retrouvait quelques spermatogonies et spermatocytes, mais aucune cellule mature et peu de mitoses.

Le caryotype était normal, 46 XY.

Sur le plan biochimique, la testostérone est faible pour un homme, mais élevée pour une femme ; la $\Delta 4$ androsténedione est multipliée par 10, les oestrogènes urinaires augmentés par élévation de l'oestrone, non de l'oestradiol.

La LH est élevée, de même que la FSH dans l'observation de SAEZ, mais non dans l'autre où elle est normale.

Dans cette observation, le taux de conversion de la Δ4 androsténédione en testostérone était très élevé et permettait de calculer que 51 % de la testostérone circulant provenait d'une conversion extra-gonadique.

Si la testostérone reste à peu près stable sous HCG, par contre, la Δ4 androsténédione et les oestrogènesaugmentent fortement.

Les épreuves de freinage ou de stimulation surrénalienne ne modifient que les chiffres des 17 hydroxystéroïdes et des oestrogènes urinaires.

L'administration de testostérone exogène freine la LH.

La positivation du bilan azoté sous testostérone témoigne d'une bonne réceptivité tissulaire aux androgènes.

L'intérêt principal de ce déficit repose donc d'une part sur le fait qu'il est limité aux testicules alors que la surrénale est normale ; d'autre part, qu'en l'absence de virilisation pubertaire, ces cas auraient été considérés comme des testicules féminisants, à moins de pratiquer des incubations tissulaires ou des dosages d'androgènes sanguins sous gonadotrophines.

5. C.17 - C20 desmolase

Le cas est envisageable mais il n'existe pas d'observation.

III. Défaut de réceptivité

Ce trouble se caractérise par une fonction sécrétoire normale du testicule, une élévation normale de la testostérone sous HCG, sans augmentation des précurseurs.

Mais l'administration de testostérone ne permet pas de positiver le bilan azoté.

Les individus présentant un défaut de réceptivité aux androgènes, ou testicule féminisant, ont un phénotype parfaitement féminin en dépit d'un caryotype 46 XY, et de la présence de deux testicules. Toutefois, le vagin se termine en cul de sac et il n'y a pas de col utérin.

A la puberté apparaissent des seins normaux, le morphogramme est de type féminin de même que le psychisme et la libido ; il existe une tendance à la macroskélie ; la pilosité est presque inexistante. Il n'y a pas d'organes génitaux internes de type masculin, ni féminin, en dehors des gonades.

Les testicules sont normaux jusqu'à la puberté, puis présentent une hyperplasie du LEYDIG, une immaturité des cellules germinales. Biologiquement, la testostérone est normale, contrairement aux études faites chez la souris où elle est basse, en

rapport sans doute avec un défaut de croissance des testicules en réponse aux androgènes.

Le taux de production, la clearance métabolique, l'interconversion périphérique sont normaux, de même que les oestrogènes urinaires et la réponse aux gonadotrophines.

Mais en dépit d'une sécrétion strictement normale, ces androgènes sont inactifs, par insensibilité de tous les récepteurs, même hypothalamiques.

La féminisation peut s'expliquer par l'action des oestrogènes testiculaires et produits par interconversion périphérique, non contrebalancée par celle des androgènes.

L'origine de ce défaut de réceptivité a été étudiée sur la souris et si la date d'apparition du trouble paraît évidente, son primum novens est beaucoup plus incertain. En effet, comme le laissait prévoir l'anomalie de la différenciation des organes génitaux, c'est dès l'embryogénèse que se manifeste la résistance des tissus aux androgènes et l'administration de testostérone comme de dihydrotestostérone à une souris porteuse de foetus Tfm, du 9ème jour, c'est-à-dire avant la différenciation des organes génitaux, jusqu'au 10ème jour après la naissance, ne permet en aucun cas la virilisation du foetus. Or, on a supposé que chez l'homme le primum novens pourrait être une diminution de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone. En dehors du fait que la dihydrotestostérone est impuissante à viriliser un foetus portant la tare, l'étude du taux de conversion de la testostérone dans les différents tissus montre que s'il est abaissé, équivalent à un taux féminin, chez des adultes porteurs d'un testicule féminisant, il est strictement normal chez les nouveaux-nés dont les tissus n'ont pas encore subi d'atrophie.

Cette diminution de la dihydrotestostérone serait donc le résultat de l'affection et non sa cause qu'il faut alors rechercher au niveau suivant, c'est-à-dire dans la liaison intra-nucléaire de la dihydrotestostérone.

Les études de BARDIN sur la souris Tfm ont montré l'impossibilité de concentrer la testostérone dans la cellule, donc de la transformer. Or, la capacité de concentration est fonction de la quantité de récepteurs cytosoliques, récepteurs qui en effet n'ont pas pu être mis en évidence chez ces souris.

En leur absence, la migration vers le noyau, donc l'action de la testostérone, est impossible.

Si le Tfm de la souris représente une forme complète de testicule féminisant, avec insensibilité totale aux androgènes, quelles que soient les doses, il n'en n'est pas de même chez le rat. En effet, en administrant une quantité de testostérone 5 à 10 fois supérieure à celle nécessaire chez les rats normaux, il est possible d'obtenir une réponse, réponse qui est strictement normale une fois que l'action des androgènes a été induite. Il existe donc différents degrés dans l'insensibilité aux androgènes, la forme de la souris étant la plus complète, alors que celle du rat n'est que partielle. Mais l'anomalie de base siège toujours au niveau du récepteur cytosolique, qu'il soit absent ou que son affinité pour les stéroïdes soit abaissée.

La même graduation se retrouve chez l'homme, où des cas de testicule féminisant incomplet ont été rapportés, avec masculinisation variable des organes génitaux externes et féminisation pubertaire incomplète.

Cependant, le tableau réalisé est semblable à celui des déficits enzymatiques et il est nécessaire pour les différencier de pratiquer des dosages précis des androgènes plasmatiques et des incubations de tissu testiculaire.

Enfin, l'hypothèse a été soulevée que la prôtéine cytosolique induirait la formation de 5α réductase, expliquant que cet enzyme fasse défaut.

IV. Pseudo Hermaphrodisme malformatif

Ce sont des cas rares dans lesquels la fonction testiculaire est normale, de même que la réceptivité tissulaire aux androgènes et le caryotype. Mais l'ambiguité des organes génitaux s'inscrit dans le cadre d'un syndrôme malformatif soit général, soit le plus souvent limité à l'appareil génito-urinaire.

Il reste enfin à signaler la possibilité de pseudo-hermaphrodisme iatrogène, obtenu en traitant des animaux en cours de gestation par des antiandrogènes tels que l'acétate de cyprotérone.

OBSERVATION

L'enfant est né en 1957. La grossesse et l'accouchement ont été normaux.

A la naissance, l'enfant est déclaré de sexe féminin. On note cependant une hypertrophie de la grande lèvre gauche, considérée comme une hernie.

Le développement psychique et physique est normal.

En 1964, à l'âge de 7 ans, la hernie constatée à la naissance augmente de volume et l'enfant est confié à un chirurgien qui constate la présence d'une "glande abdominale," mais ne pousse pas plus loin les investigations.

A l'âge de 12 ans, la puberté s'effectue, mais dans le sens masculin :

- la voix devient grave
- une pilosité axillo-pubienne de type masculin apparaît ainsi qu'un acné
- la musculature et l'ossature se développent de façon androïde
- le clitoris s'allonge cependant que la hernie gauche augmente de volume et que l'équivalent apparaît à droite
- il n'y a ni règles, ni développement mammaire.

Cette évolution hétéro-sexuelle est à l'origine de nombreux problèmes qui font confier l'enfant à un psychiatre qui

l'adresse dans le Service en Mars 1971

Les antécédents familiaux ne comportent rien de particulier.

L'enfant a deux soeurs de 5 et 15 ans, normales.

A l'examen, le développement pubertaire masculin est confirmé :

- le diamètre bi-deltoïdien est supérieur au diamètre bi-trochantérien
- la répartition des muscles est de type androïde
- la pilosité est notée A3 P3
- la voix est grave
- il n'y a cependant pas de golfs frontaux
- le développement mammaire est nul

L'examen des organes génitaux externes sous anesthésie générale montre un clitoris hypertrophié, érectile, correspondant en fait à une verge hypospade avec abouchement de l'urêtre à sa base. En arrière du méat urinaire s'ouvre le vagin, pourvu d'un hymen et se terminant en cul de sac après deux centimètres. Les grandes et les petites lèvres sont normales. Il s'agit donc d'un stade II de la classification de PRADER. Il n'y a aucune malformation associée.

Enfin, l'examen retrouve les deux tuméfactions inguino-abdominales, qui sont mobiles.

La coelioscopie pratiquée montre une vacuité pelvienne totale, à l'exception d'un déférent.

La biopsie des tuméfactions montre qu'il s'agit macroscopiquement de testicules normaux.

L'histologie porte sur un fragment testiculaire présentant des tubes séminifères altérés avec épaississement de la basale et absence totale de fibres élastiques, présence de cellules de SERTOLI et de très rares spermatogonies sans aucune maturation spermatocytaire.

Le tissu interstitiel est le siège d'une hyperplasie diffuse homogène. Il n'y a pas de cristalloïdes de REINKE.

Le test de BARR est négatif ; le caryotype effectué sur des firboblastes est 46 XY.

	DHA	Δ 4A	T	E1	E2	LH	FSH
	ng/ml			pg/ml		ng/ml LER . 907	
état basal	4,2	13,1	3,2	124	22	162	470
après HCG	2,8	16,9	4,5		31		
Sang veineux spermatique	102	293,2	7,1	1380	32		
après castration		0,03	0,2		6	380	1250
Valeurs normales							
sang périphérique	3,9 ± 0,7	0,9 ± 0,1	5,6 ± 0,9	61 ± 8	25 ± 2,3	25 - 105	135 - 280
sang spermatique	73,1 ± 11,7	30,7 ± 7,9	751 ± 114	306 ± 55	1298 ± 216		

Taux de déhydroepiandrosterone (DHA)
d'androstenedione (Δ4 A)
de testostérone (T)
d'oestrone (E1)
d'oestradiol (E2)
de LH et de FSH plasmatique

Les résultats des examens biologiques ont montré l'intégrité de la fonction surrénalienne, sans aucune élévation des précurseurs, tant à l'état basal que sous synacthène.

Par contre, la sécrétion testiculaire s'avère perturbée : la testostérone est abaissée et l'affinité de liaison augmentée, alors que la DHA est normale, et la Δ androsténedione multipliée par dix. Après stimulation par des gonadotrophines, et surtout dans le sang veineux spermatique, l'élévation du rapport Δ4/T est absolument caractéristique.

Bien que la sensibilité aux androgènes n'aic pu être vérifiée de façon absolue, le tableau biologique est tout-à-fait différent de celui observé dans les syndrômes de féminisation testiculaire incomplète où la testostérone est à la limite supérieure de la normale, et la Δ4 androsténedione, jamais augmentée.

L'absence de virilisation foetale s'explique sans doute par l'aromatisation placentaire de la Δ4 androsténédione.

Lors de la puberté, sa sécrétion augmente sous l'influence de la LH. Comme le déficit enzymatique est purement testiculaire, les phénomènes de conversion périphérique permettent de maintenir un taux de testostérone peu inférieur à la normale, responsable de la masculinisation pubertaire.

Quant à l'élévation de la LH, elle apparaît ici en rapport avec l'abaissent de la testostérone plasmatique et non fonction d'une résistance hypothalamique aux androgènes comme c'est le cas dans les syndromes de féminisation testiculaire.

En effet, chez l'homme normal, le feed-back inhibiteur de la LH, utilise directement la testostérone libre circulante.

Les androgènes sont aromatisés, tels que la fluoxymestérone, permettent de supprimer la LH. Par contre, la dihydrotestostérone est inefficace.

La singularité de cette observation, par rapport aux autres déficits en 17 hydroxydeshydrogénase étudiés, est l'absence de gynécomastie et le taux élevé de la FSH.

Dans les autres cas, cette gynécomastie était liée au taux d'oestradiol, dont l'élévation s'expliquait mal : réduction d'oestrone en oestradiol moins perturbée que celle de la $\Delta 4$ en testostérone, déficit en réductase plus marqué pour les stéroïdes autres que phénoliques.

Dans tous les cas, cette élévation de l'oestradiol justifiait la gynécomastie. Ici, le taux est bas, à peine plus élevé dans le sang spermatique que dans le sang périphérique, témoignant d'une production essentiellement extragonadique à partir de l'oestrone. La forte élévation de ce dernier s'explique du fait qu'il provient en grande partie de la $\Delta 4$.

L'élévation de la FSH peut s'expliquer par l'abaissement de l'oestradiol plasmatique. En effet, l'absence de spermatogénèse ne peut pas en être la cause, puisque dans les autres cas de déficit en 17 hydroxyprogestérone, et dans les syndromes de féminisation testiculaire complète, avec spermatogénèse nulle, la FSH est cependant normale. Mais de même que la LH, la FSH diminue sous testostérone, parallèlement à l'élévation de l'oestradiol. Par contre, là encore, la dihydrotestostérone est inefficace. Après castration, et donc suppression des oestrogènes, elle augmente.

Cette absence de gynécomastie avec élévation de la FSH se retrouve dans les deux cas de déficit en 17 hydroxydeshydrogénase rapportés par GIVENS. Là aussi l'oestradiol était normal ou à peine augmenté. Sous oestragènes, les taux de FSH et de LH s'abaissaient

de façon notable.

D'autre part, dans cette observation, la DHA était normale contrairement à ce que l'on aurait pu attendre en raison du blocage sur la voie de synthèse passant par les dérivés $\Delta 5$, voie normalement préférentielle chez l'adulte. Par contre, la 17 hydroxyprogestérone était augmentée, témoignant d'un déplacement vers la voie $\Delta 4$. D'ailleurs, l'activité 3 β hydroxydeshydrogénase était augmentée, sans doute secondairement à l'élévation de la LH et l'hyperplasie leydigienne.

Quant à l'élévation de la LH, elle apparaît ici en rapport avec l'abaissement de la testostérone plasmatique et non fonction d'une résistance hypothalamique aux androgènes comme c'est le cas dans les syndromes de féminisation testiculaire.

En effet, chez l'homme normal le feed back inhibiteur de la LH utilise directement la testostérone libre circulante. Les androgènes non aromatisés, tels que la fluoxymestérone, permettent de supprimer la LH. Par contre, la dihydrotestostérone est inefficace.

THERAPEUTIQUE

Le problème thérapeutique posé par le pseudo-hermaphrodisme masculin quelle que soit son étiologie, est triple : psychologique, chirurgical et médical.

1. Choix du sexe définitif

Chez l'enfant, la notion de sexe est acquiseen même temps que le langage, c'est-à-dire vers l'âge de deux ans. Jusqu' à la puberté, l'influence de l'éducation peut faire accepter un sexe civil différent du sexe réel, sans troubles psychologiques, du moins apparents. Mais, par la suite, l'orientation de la libido et l'apparition de caractères sexuels secondaires contradictoires, posent des problèmes majeurs. Dans le cas présent, c'est par un psychiatre que l'enfant a été adressé dans le Service à l'âge de 14 ans. Le rétablissement du sexe réel à ce moment là, indépendamment des problèmes chirurgicaux beaucoup plus complexes dans ce sens là, suppose une rupture totale avec l'environnement, et l' adaptation à un sexe différent de celui qui a été vécu jusqu' alors, porte ouverte à un conflit permanent.

La conservation du sexe civil, décidée par les psychiatres qui ont suivi l'enfant et en accord avec elle, permet d'éviter cette rupture. Si la solution n'est pas entièrement satisfaisante, car la morphologie reste androïde et la voix rauque, elle paraît cependant être la moins dangereuse dans ce cas. Mais ailleurs, le rétablissement du sexe réel peut être préférable.

2. Traitement chirurgical

L'acte chirurgical en lui-même est double. Il comporte d'une part l'ablation des gonades, d'autre part, la réfection périnéale. Elle consiste dans le cas présent en une ablation de l'ébauche pénienne et la création d'une cavité vaginale. Mais celle-ci ne peut être durable que si l'ablation totale du tissu gonadique a supprimé toute sécrétion androgénique, dont la persistance pourrait entraîner une repousse clitoridienne.

Si le sexe choisi est masculin, la réparation chirurgicale est d'autant plus difficile que la féminisation des organes génitaux externes est plus marquée et le recours aux greffes est parfois nécessaire.

3. Traitement médical

A la suite de la castration, le traitement hormonal substitutif est indispensable, sous forme d'oestrogénothérapie, ou d'androgénothérapie. Il permet d'obtenir le maintien ou l'apparition des caractères sexuels secondaires propres au sexe choisi, gynécomastie, pilosité, et surtout d'orienter la libido. Quant à la progestérone, elle est tout-à-fait inutile en l'absence de gonades.

CONCLUSION

Cette observation est donc celle d'un pseudohermaphrodisme masculin par déficit en 17 cétoréductase testiculaire et présente un tableau biologique tout-à-fait caractéristique. En effet, la virilisation pubertaire chez un sujet phénotype jusqu'alors féminin, le caryotype XY, et l'histologie affirmant la présence de tissu testiculaire, permettent tout au plus d'affirmer le pseudohermaphrodisme masculin, mais non d'en déterminer l'étiologie.

Par contre, la biologie est tout-à-fait spécifique, avec le taux de 4 androsténédione multiplié par 10 et l'élévation du rapport Δ4/T, qui n'existent dans aucune autre forme de pseudohermaphrodisme masculin. Les autres résultats s'expliquent par ce déficit enzymatique : abaissement de la testostérone responsable de l'augmentation de la LH, taux élevé de FSH, lié à la diminution de l'oestradiol. Enfin, la sensibilité aux androgènes est normale. Cependant, il existe entre le déficit en 17 hydroxydeshydrogénase et le testicule féminisant de nombreux rapports qui peuvent poser un problème diagnostic difficile.

En effet, si le sujet avait subi à l'âge prépubertaire une gonadectomie, aucun signe de virilisation ne serait apparu, et le tableau aurait été celui d'un testicule féminisant dans sa forme complète.

Après la masculinisation pubertaire, en l'absence de dosages hormonaux spécifiques, le diagnostic de féminisation testiculaire incomplète se justifiait tout-à-fait, d'autant que l'élévation de la LH plasmatique pouvait être rapportée à une insensibilité hypothalamique aux androgènes. Cela permet donc de supposer qu'un certain nombre de cas de déficit en 17 cétoréductase testiculaire ont été méconnus, et classés comme défaut de réceptivité partiel aux androgènes.

Mais il est intéressant de signaler que si actuellement nous différencions tout-à-fait ces deux affections chez l'homme, BARDIN a montré qu'il n'en n'était pas de même chez une certaine catégorie de rats : les "vet rats". Ces animaux présentent simultanément une insensibilité aux androgènes et un déficit enzymatique global, mais prédominant sur la 17 hydroxydeshydrogénose. Il est évidemment possible que cette seconde anomalie soit transmise génétiquement, indépendamment de la première, puisque tel est le cas chez l'homme, mais le fait qu'elle soit limitée aux testicules, et son aggravation en fonction de l'âge, en font plutôt une conséquence du défaut de réceptivité.

Chez l'homme, les taux de $\Delta 4$ androstènedione sont toujours normaux, excluant un déficit enzymatique associé. Cependant, dans les deux cas de déficit en 17 hydroxydeshydrogénase rapportés par GIVENS, la masculinisation pubertaire des sujets était minime, très inférieure à celle observée habituellement chez les sujets présentant des taux de testostérone semblables. La dihydrotestostérone et l'affinité de liaison de la testostérone étaient normales, éliminant un déficit en 5 α réductase. Il semble donc que ces sujets aient présenté une légère insensibilité anx androgènes associée au déficit enzymatique testiculaire.

Enfin, cette observation permet de revoir le problème de la régulation des hormones gonadotropes.

Chez l'homme normal, le feed back négatif sur la LH est sous la dépendance directe de la testostérone libre circulante. Il peut être obtenu par des androgène de synthèse, tels que la fluoxymestérone, mais en aucun cas la dihydrotestostérone ne semble intervenir dans cette régulation.

Le mode de contrôle de la FSH paraît plus complexe. En effet, s'il est sous la dépendance d'une bonne maturation germinale, on ne peut expliquer que des sujets présentant une féminisation testiculaire complète, c'est-à-dire une spermatogénèse nulle, aient des taux normaux de FSH. Or, c'est le cas dans l'étude de FAIMAN et WINTER où seuls deux malades castrés avaient une FSH élevée et dans les autres déficits en 17 hydroxydeshydrogénase rapportés. Par ailleurs, sous testostérone à forte dose, la FSH diminue en corrélation avec l'élévation de l'oestradiol.

Cette régulation fait donc intervenir simultanément l'épithélium germinal, les cellules de SERTOLI, les spermatides ; si les oestrogènes ont peut être un rôle à jouer, la testostérone elle n'en n'a aucun. Mais le rôle précis de ces différents paramètres est encore inconnu chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1.- GOEBELSMANN U et Coll. Male pseudohermaphroditismdue to testicular 17 βhydroxysteroïd deshydrogenase deficiency.-J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 867, 1973.

2.- SAEZ JM et Coll. Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17 ketosteroïd reductase defect. -J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, 604, 1971

3.- TOURNIAIRE J. et Coll. - Pseudohermaphrodisme mâle familial par déficit testiculaire en 17 cetosteroïdes reductase.- Ann. ENdocr. (Paris) 34, 30, 1973.

4.- WEINSTEIN R.L et Coll.- Secretion of unconjugated androgens and estrogens by the normal and abnormal human testis before and after human chorionic gonado tropin.- J. Clin. Invest. 53, 1, 1974

5.- WILSON J.D. et Coll.- Familial incomplete male pseudohermaphroditism Type I - N. Engl. J. Med. 290, 1097, 1974.

6.- FAIMAN E. et Coll. - The control of gonadotropin secretion in complete testicular feminization.- J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 631, 1974.

7.- KEENAN B. et Coll.- Syndrome of androgen insensitivity in man : absence of 5 α dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts.- J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 1143, 1974.

8.- ROBEL.- Mecanisme d'action de la testostérone. Vie Med. 6, 567, 1973

9.- MAUVAIS-JARVIS P.- Les androgènes en physiologie et en pathologie. Conséquences thérapeutiques. Vie Méd. 6, 577, 1973.

10.- GOLDSTEIN et Coll.- Studies of the pathogenesis of the pseudohermaphroditism in the mouse with testicular feminization. J. Clin. Invest. 51, 1647, 1972

11.- BARDIN C.W et Coll.- Androgen metabolism and mechanism of action in male pseudohermaphroditism ; a study of testicular feminization.- Recent Prog. Horm. Res. 29, 65, 1973

12.- DAVID - Les pseudohermaphrodismes masculins. Thèse Lyon, 1971